FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henry MARÉCHAL
Interne des Hôpitaux de Paris,
Licencié ès-sciences.

ESSAI SUR LES HAUTES DOSES

DE

CACODYLATE DE SOUDE

EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. GILBERT, *Professeur.*

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE
1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR M. POUCHET

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	N.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Bactériologie	BEZANCON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	I.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, N.
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONN
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.
Clinique des maladies infantiles	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

En témoignage de ma vive gratitude et de ma profonde affection.

A MON MAITRE LE DOCTEUR FLORAND

Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

Avec l'assurance de mon fidèle attachement et de mon dévouement très respectueux.

A MON MAITRE LE DOCTEUR P. RAVAUT

Médecin de l'Hôpital Broca.

Avec l'assurance de mes sentiments bien affectueux et très reconnaissants.

AVANT-PROPOS

Nous devons à M. Ravaut l'idée de cette thèse, étude critique d'un traitement appliqué dans la syphilis par les médecins américains et recherches personnelles sur l'action du cacodylate de soude à hautes doses dans quelques affections cutanées et générales.

Nous nous sommes placé uniquement au point de vue clinique et nous n'avons voulu observer que l'évolution même des affections soumises à notre traitement. Nous avons laissé de côté systématiquement tous les travaux que notre thérapeutique aurait pu mettre en branle dans un laboratoire de recherches (examen complet des urines, du sang, formes d'élimination de l'arsenic, etc...). Nous avons cherché à obtenir une action déterminée sur une maladie déterminée sans nous inquiéter outre mesure des modifications produites dans l'organisme ou ses humeurs.

Nous n'avons pu d'autre part réunir toutes les recherches entreprises sur le traitement arsenical des affections que nous avons étudiées et présenter une bibliographie complète. Nous nous en excusons, l'absence de bibliothèques et les nécessités d'un service militaire chargé ne nous l'ayant pas permis.

PREAMBULE

PRÉAMBULE

Si l'emploi de l'arsenic dans l'art de guérir remonte aux origines mêmes de la médecine, et si depuis trente siècles, l'arsenic métalloïde a subi des transformations multiples à la suite de l'évolution de la chimie, ce médicament a toujours été considéré comme infidèle, très délicat à manier et très différent dans ses effets suivant la dose, le sel et surtout la nature du malade et de la maladie.

Nous ne ferons pas l'historique de l'arsenic et nous nous garderons bien de remonter à Dioscoride ou à Pline, qui connurent l'utile emploi de ce corps, et à l'époque lointaine où l'arsenic, ayant perdu de sa faveur, ne servit bien souvent d'instrument qu'à des actes criminels.

Au XVIII[e] siècle, l'arsenic regagne de son importance et sort de l'oubli avec Fowler, William et Pearson. Trousseau, Boudin, Buchner reprennent tout ce que les anciens avaient déjà étudié et emploient alors très largement l'arsenic minéral et ses diverses préparations dans les affections pulmonaires et cutanées, dans les fièvres intermittentes rebelles et les cachexies.

Cependant comme médicament, l'arsenic est d'un maniement très délicat et présente de graves inconvénients dans tel cas et de réels avantages dans tel autre. Si bien que l'incertitude des résultats, l'infidélité du médicament, le danger de dépasser certaines doses, rendirent les médecins très prudents à l'égard de cette « poudre à succession » chère à la Brinvilliers.

Les progrès de la chimie ont fait étudier des corps qui, contenant l'arsenic à l'état soluble et sous une forme organique, puissent être doués d'une grande innocuité malgré l'emploi d'une forte quantité de sel.

Déjà en 1760, Cadet, l'apothicaire de la rue de l'Arbre-Sec avait étudié le cacodyle que Rabuteau en 1842 devait isoler à l'état de pureté. Certains auteurs dont Schultz et Rabuteau ayant administré par voie buccale l'acide cacodylique, constatèrent des incidents multiples occasionnés par l'oxyde de cacodyle.

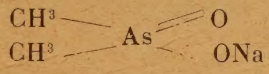
Par suite de cette pratique défectueuse, l'acide cacodylique bien que dépourvu d'une grande toxicité est resté sans emploi précis jusqu'en 1896 époque à laquelle Armand Gautier a montré l'importance considérable des cacodylates en thérapeutique.

Cette question de l'acide cacodylique et des cacodylates a été bien étudiée par de nombreux auteurs depuis 1900 et particulièrement par Mouneyrat en 1902 ; mais les nouvelles doses que nous avons injectées par voie intraveineuse nous ont incité à reprendre cette question.

CHAPITRE I

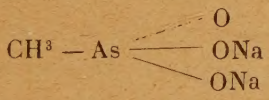
CONSTITUTION CHIMIQUE DES MÉTHYLARSINATES

Rappelons brièvement que le cacodylate de soude a pour formule :



c'est le diméthylarsinate monosodique.

L'arrhénal est le monométhylarsinate disodique :



Le cacodylate renferme 46 p. 100 environ de son poids d'arsenic.

1 gramme de cacodylate correspond à 0,715 d'acide arsénieux.

L'arrhénal contient 40 p. 100 environ de son poids d'arsenic et contient 45 p. 100 d'acide arsénieux.

Rappelons en passant, d'après Mouneyrat (1), la teneur centésimale en arsenic et la toxicité des diverses substances arsenicales employées actuellement en thérapeutique :

	POIDS MOLÉCULAIRES	TENEUR EN ARSENIC (P. 100)	TOXICITÉ MOYENNE POUR 1 KILOG. DE COBAYE COMPTÉE DE 1 A 8 JOURS APRES L'INJECTION SOUS-CUTANÉE (*en centigrammes*)
Arsenite de soude.	160	46	1,3
Arseniate de soude	185	40	1,3
Atoxyl.....	239	31	7
Salvarsan.....	366	40	8
Hectine.....	380	19	14
Arrhénal.....	160	40	20
Cacodylate.....	160	46	25

(1) MOUNEYRAT. *Journal de Médecine Interne*, 10 Octobre 1910.

CHAPITRE II

LE CACODYLATE DE SOUDE A HAUTES DOSES

Historique et considérations générales.

Dans la littérature médicale on trouve peu de chose sur l'emploi du cacodylate à hautes doses. Si, sur les indications d'A. Gautier, Danlos en 1896 avait déjà employé l'acide cacodylique neutralisé dans le psoriasis, ces doses n'étaient que de 0.10 à 0,20 centigr. par jour. Cependant en 1899, le même auteur avait fait 0,40 centigr. par jour par voie hypodermique, toujours dans le psoriasis (1).

A. Gautier déclarait à cette époque que le cacodylate était inoffensif et ne s'accumulait pas dans l'organisme en aussi grande quantité qu'on pourrait le supposer. Il écrivait dans l' « Arsenic latent » en 1901 que « les cacodylates peuvent être administrés d'emblée, quoique

(1) Danlos. *Soc. Méd. des Hôpitaux*. Séance du 16 Juin 1899.

exceptionnellement et pour une fois ou deux, à la dose *énorme* de 0,50 centigrammes répondant à 0,370 d'acide arsénieux, et cela sans inconvénients sensibles ».

L'injection de ces doses élevées avait été le résultat d'une erreur et d'une confusion de flacons; dans un cas un malade avait reçu d'emblée, sous la peau, en 1 jour, à 3 reprises différentes, 0,30, 0,50, 0,60 de cacodylate — à un autre on injecte 0,50 centigrammes et cela sans incidents.

En 1907, M. Bory traite des syphilides papuleuses généralisées, par des doses croissantes de 0,50, 0,75, 1 gr. 50 de cacodylate, sans incidents et sans résultats (1).

Cependant nous n'avons pas constaté que l'on ait depuis cette époque essayé de poursuivre les recherches cliniques sur l'action des hautes doses de cacodylate dans les affections générales, cutanées ou syphilitiques.

On sait cependant que le cacodylate n'a rien à voir au point de vue toxicité avec les arsenicaux minéraux et c'est ce qui a fait dire à Danlos, en 1900, que l'on pourrait aller très loin dans les doses à injecter.

Cependant on ne sait pas encore exactement quelle est la dose utile de ce médicament et l'on ignore presque tous les signes d'intolérance de l'organisme à l'égard du cacodylate.

On sait pour un grand nombre de corps que l'organisme présente des phénomènes d'intolérance lorsqu'on arrive à une certaine dose de médicament, mais pour le

(1) *Annales des Mal. Vénériennes.* Octobre 1907.

cacodylate, jamais cette limite n'a été fixée d'une façon exacte et il peut être très intéressant de se demander s'il est possible d'injecter longtemps du cacodylate à un individu sans que sa santé en soit altérée immédiatement et ultérieurement, et sans que des accidents ou des incidents plus ou moins sérieux ne se produisent.

Trop souvent on n'a usé du cacodylate que dans des cas spéciaux et à des doses bien déterminées, car on savait qu'à ces doses on obtiendrait tel résultat. Aussi évoluait-on entre 0,05 et 0,25 centigrammes par injection hypodermique pendant une dizaine de jours.

Mais on peut se demander, — et Burlureaux avait déjà posé la question (1) — si dans telle maladie améliorée par telle dose de cacodylate, ce sel n'aurait pas donné des résultats plus immédiats et plus utiles à doses plus élevées.

Quelle est donc la dose maxima que peut tolérer l'organisme?

Il est difficile encore d'y répondre, même après nos recherches personnelles.

Car avant d'injecter de hautes doses d'un sel, qu'il soit considéré comme toxique ou que, comme le cacodylate, il ait une zone thérapeutique très maniable, nous devons être pris d'une certaine appréhension. L'organisme en effet réagit suivant la dose et le mode de pénétration et nous n'oublions pas que cet organisme possède une susceptibilité spéciale propre à chaque individu et que Landouzy appelait coefficient de toxicité.

(1) *Bull. de la Soc. de Derm. et de Syph.*, 1902.

Cette réaction de l'individu devant telle ou telle dose d'un médicament, cette idiosyncrasie en un mot, dépend de l'espèce, de l'âge, du coefficient de toxicité, de la susceptibilité des organes (antécédents héréditaires et personnels), de la perméabilité des émonctoires, etc... G. Brouardel (1) a bien montré qu'en présence d'une même intoxication un individu ne présentera qu'une faible réaction, un autre aura des troubles cutanés, un autre des troubles nerveux. « La cause générale est la même, les organes réagissent de telle ou telle manière ou ne sont pas lésés par le contact du toxique suivant l'individualité de l'appareil organique ».

Si les doses de méthylarsinates (mono ou disodique) n'ont jamais donné de complications sérieuses, nous ne savons pas si dans tel cas de moindre résistance de tel ou tel organe et avec des doses très élevées nous n'aurions pas eu des accidents.

Les médications sœurs, cacodylique et arrhénique, ont toujours été maniées avec un excès de prudence et même quelque pusillanimité, on y a évolué à tâtons, car nous connaissons mal les petits signes d'intolérance qui témoignent de la souffrance de l'organisme et sont comme le signal d'alarme qui suspend les recherches de l'expérimentateur trop hardi.

Mais si nous tenons compte des doses injectées autrefois et des travaux plus récents nous savons que sans danger on peut évoluer, pour les injections de cacodylate, entre telles et telles limites ; nous savons à quelles

(1) G. Brouardel. *De l'arsenicisme chez l'homme*. 1897.

doses nous pouvons donner ces sels, mais par contre nous ne savons rien des doses auxquelles nous devons nous arrêter.

Les traités de thérapeutique nous indiquent comme doses utilisables, de 0,05 à 0,15 centigrammes.

Il existe aussi quelques ampoules de 0,20 centigrammes par centimètre cube d'eau.

Connaissant les doses qui ont pu être faites sans incidents, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action du cacodylate, non plus aux petites doses, mais à doses massives.

Dans notre Avant-propos nous avons vu que M. le Docteur Ravaut nous avait donné l'idée de cette thèse. En 1917, il nous avait indiqué les expériences entreprises par les médecins américains qui traitaient la syphilis par des injections intraveineuses de « 1 à 4 grammes » de cacodylate de soude. M. Ravaut nous disait qu'il serait intéressant de voir si réellement ces doses pouvaient être injectées et s'il serait permis d'espérer pouvoir remplacer les arsénobenzols par le cacodylate à hautes doses comme le prétendaient les auteurs américains.

CHAPITRE III

MODE D'INJECTION

Si nous connaissions les essais entrepris en Amérique nous ignorions le titre de la solution de cacodylate injectée.

Nous avons donc été obligé de rechercher à quel degré de concentration nous pourrions nous fier.

Après quelques tâtonnements et avec les conseils de M. le pharmacien aide-major Dalet nous nous sommes arrêté à une solution à 50 p. 100.

Nous avions aussi au début employé une solution à 25 p. 100 (solution dont nous nous servons encore fréquemment), mais lorsque les doses à injecter arrivent à un chiffre élevé, 5 grammes par exemple, la quantité de liquide (20 centimètres cubes dans ce cas) nous a semblé trop grande et susceptible d'être mal tolérée par l'organisme.

Par analogie avec les solutions concentrées de 914, (méthode Ravaut), nous avons préféré les solutions à

50 p. 100 qu'au début, nous avions tyndallisées, mais que, ultérieurement, nous avons stérilisées à l'autoclave.

La technique était celle employée pour les injections intraveineuses (1).

Seringues en verre de 2, 5, 10 et 20 centimètres cubes. Aiguilles, en platine ou en acier, à injection hypodermique de 2 centimètres. Les injections étaient faites tous les 4 ou 5 jours.

Nous avions soin de ne pousser les solutions dans la veine qu'avec lenteur de façon à permettre la dilution du cacodylate dans le sang.

Nous commencions nos injections à 0,50 ou même 0,75 centigrammes et quelquefois même un gramme; puis tous les cinq jours nous augmentions de 0,50 centigrammes à 1 gramme la dose précédemment employée pour arriver progressivement à des doses de 4, 5 et 6 grammes, comme nous le verrons au cours de nos diverses observations.

Nous examinions au début de nos recherches les divers organes du malade et particulièrement le foie et le rein, mais il ne nous a pas semblé que la présence d'albumine ou de pigments biliaires en quantité minime fut une contre-indication absolue à ce traitement.

---

(1) La technique des injections intraveineuses, sur laquelle de nombreux auteurs ont écrit depuis la pratique des injections arsénicales, avait déjà été minutieusement décrite en 1911 par notre ami le Docteur Miriel, ancien interne pr. des Hôpitaux de Paris. (*Gazette des Hôpitaux*, 11 Avril 1911).

CHAPITRE IV

EMPLOI DU CACODYLATE DE SOUDE A HAUTES DOSES DANS LA SYPHILIS

Nous savons que si la première action spécifique de l'arsenic est la stimulation cellulaire et peut être obtenue avec des doses faibles de cacodylate, par contre la deuxième action, c'est-à-dire la fonction anti-parasitaire ne paraît pouvoir être obtenue qu'à des doses très élevées et qui semblent devoir être toxiques ou du moins très voisines de la toxicité.

Nous nous sommes donc demandé :

1° Si les doses essayées en Amérique pouvaient être employées ou dépassées ;

2° S'il y aurait des réactions de l'organisme ;

3° Si les résultats de cette médication seraient suffisamment nets pour qu'on puisse espérer obtenir avec le diméthylarsinate un blanchiment des accidents syphilitiques aussi rapide qu'avec les arsenicaux organiques actuellement en usage.

Nous avons essayé ces doses massives et progressives de cacodylate de soude dans 20 cas de syphilis (18 français et 2 malgaches), dont 10 syphilis primaires et 10 syphilis secondaires.

Dans 5 cas de syphilis primaire et 5 cas de syphilis secondaire, nous avons associé au cacodylate le biiodure de mercure, 2 centigrammes par jour en injection intrafessière. Dans 5 cas de syphilis primaire et 5 cas de syphilis secondaire, nous n'avons employé que le cacodylate; dans ces cas, pour ne pas laisser le malade sans médicament entre chaque injection, nous avons prescrit deux cuillerées à soupe de sirop iodo-tannique par jour. Les divers organes du malade étaient examinés avec soin et les urines régulièrement analysées.

La conduite du traitement et la progression dans les doses injectées sont indiquées dans les observations suivantes :

1° Le soldat C..., du n[e] d'artillerie, est entré le 30 novembre 1917 pour un chancre induré du sillon et pour roséole. Il est mis au biiodure quotidien.

Le 3 décembre il reçoit.	0 gr. 75	de cacodylate.
— 8 — —	1 gr. 50	—
— 13 — —	2 gr. 50	—
— 18 — —	3 gr.	—
— 23 — —	4 gr.	—
— 28 — —	5 gr.	—
— 3 janvier —	6 gr.	—

Il a donc reçu en un mois 22 gr. 75 de cacodylate.

2° L'ouvrier D..., de la poudrerie, entre le 18 novembre pour deux chancres indurés du gland et de nombreuses

syphilides papuleuses généralisées. Il est mis au sirop iodo-tannique.

Le 22 novembre	il reçoit	0 gr. 50	de cacodylate.
— 24 —	—	0 gr. 75	—
— 30 —	—	1 gr.	—
— 5 décembre	—	1 gr. 50	—
— 10 —	—	2 gr. 50	—
— 16 —	—	3 gr.	—
— 21 —	—	4 gr.	—
— 26 —	—	5 gr.	—
— 31 —	—	5 gr. 50	—

c'est-à-dire qu'il a reçu 23 gr. 75 en trente-six jours.

3° Le soldat K..., du n^e^ d'artillerie, entre le 3 décembre pour un chancre induré du sillon. Il est mis au biiodure quotidien.

Le 3 décembre	il recoit	0 gr. 75	de cacodylate.
— 8 —	—	1 gr. 50	—
— 13 —	—	2 gr. 50	—
— 19 —	—	3 gr.	—
— 24 —	—	4 gr.	—
— 30 —	—	5 gr.	—
— 4 janvier	—	6 gr.	—

ce qui fait 22 gr. 75 en un mois.

Sur nos vingt malades syphilitiques, il y en eut cinq chez lesquels nous ne fîmes que 17 à 18 grammes de cacodylate dans le mois; chez les quinze autres nous injectâmes une dose de cacodylate supérieure à 20 grammes, dose correspondant en arsenic à 12 grammes d'acide arsénieux et à 30 grammes d'arséniate de soude.

CHAPITRE V

RÉACTIONS DE L'ORGANISME

Si l'on considère ce qui était admis dans la posologie actuelle où les doses de 10 à 20 centigrammes de cacodylate de soude, par jour, sont déjà importantes, celles que nous avons injectées paraissent considérables. Et l'on conçoit qu'on nous ait demandé souvent, avec quelque anxiété, comment l'organisme s'était comporté.

Parfaitement bien. A aucun moment nous n'avons eu un incident sérieux, ni avec les faibles doses de 1 à 3 grammes, ni avec les doses élevées de 4, 5 et 6 grammes.

Jamais nous n'avons constaté dans les urines après l'injection la plus petite trace d'albumine ou de pigments biliaires. Aucun organe n'a un seul instant manifesté la moindre souffrance.

Sur vingt malades six seulement ont constaté un *goût d'ail* ou d'*oignon brûlé* dans la bouche. Le soir et le lendemain de l'injection, la cavité buccale était *chaude*

et *pâleuse*. Un malade a eu de la *diarrhée* à la dose de 2 gr. 50.

Chez G..., du n° Territorial, la dernière injection à 5 grammes a donné une poussée légère d'*épidermite eczématiforme* de la face. Le soldat C..., à la dose de 6 grammes a eu de la *céphalée* et des *éblouissements* qui ont duré 2 heures.

Plusieurs hommes, après l'injection, ont eu des *frissons* et une sensation de *chaleur* générale ; quelques autres ont eu des *sueurs* plus ou moins marquées pendant la soirée.

La quantité des urines émises en 24 heures était plus *élevée* de 200 à 400 centimètres cubes pendant les jours qui suivaient l'injection de doses moyennes. Quelques-uns de nos malades eurent des *nausées*. Le *goût d'ail* se retrouve dans 1/3 des cas environ et n'est nullement en rapport avec la quantité de cacodylate injecté. Il peut être très prononcé avec 1 gramme, et être absent avec 6 grammes.

La *salivation* est fréquente, les *gencives* sont souvent « *irritées et agacées* », termes employés par les malades.

Notons qu'un de nos malades, traité pour un eczéma sec, fit une *mélanodermie* arsénicale généralisée, mais peu marquée cependant. Nous n'avons pu suivre cette mélanodermie, le malade ayant quitté l'hôpital.

Tous nos malades ont eu une sensation d'euphorie très prononcée après les premières injections, un appétit formidable, des selles normales et faciles, un sommeil parfait. Tous ont engraissé et ont pris en un mois, de 200 grammes à 2 kilogrammes.

Plusieurs de ces hommes dont l'estomac était défectueux, ont retrouvé une merveilleuse digestion.

Notons cependant que toutes nos injections ont été faites chez des individus jeunes, sans tares pulmonaires, sans lésions rénales, hépatiques ou cardiaques.

Des recherches que nous poursuivons actuellement dans le service de notre maître, M. le docteur Florand, à l'hôpital Lariboisière, il semble résulter que les hautes doses de cacodylate sont moins bien supportées par les vieillards.

CHAPITRE VI

RÉSULTATS DANS LA SYPHILIS

Si de semblables doses de diméthylarsinate ont pu être incorporées sans inconvénients, il importe maintenant et surtout de nous demander quelle a été leur action sur les accidents syphilitiques.

Les médecins américains déclaraient qu'aux doses de 1 à 4 grammes les résultats étaient remarquables; or, aux doses que nous avons employées, le cacodylate de soude n'a certainement pas les qualités tréponèmicides des autres arsenicaux organiques actuellement en usage, comme le néo ou le novarsénobenzol dont nous nous servons dans notre pratique journalière.

Les Américains associaient au cacodylate à hautes doses la médication mercurielle; or, chez les spécifiques que nous avons soumis au biiodure et au cacodylate, toutes les lésions primaires ou secondaires se sont en effet, transformées, effacées ou cicatrisées,

mais le biiodure de mercure aurait été certainement capable, tout seul, d'en faire autant, après un mois de traitement.

Plus intéressant est l'examen des 10 cas de syphilis traités uniquement par le cacodylate avec l'adjonction de sirop iodo-tannique.

Les petites doses de 1 à 3 grammes ne modifiaient pas sensiblement la physionomie des accidents secondaires ou du chancre. Ce n'est qu'aux doses de 4, 5 et 6 grammes que nous avons constaté une modification dans l'aspect des lésions muqueuses et cutanées. Le chancre avait tendance à évoluer vers la cicatrisation, les plaques fondaient et s'effaçaient insensiblement, les syphilides s'affaissaient peu à peu. Mais, dans l'ensemble, ces modifications se faisaient avec une extrême difficulté et une réelle lenteur.

La roséole était ordinairement disparue après la deuxième injection (1 gramme ou 1 gr. 50). Le visage, si fréquemment pâle au début de la syphilis, reprenait des couleurs plus vite peut-être qu'avec le 914.

Dans tous les cas, la réaction de Wassermann, positive au début, l'était également après la dernière injection.

Si le cacodylate, contrairement aux observations américaines, n'a pas une action antisyphilitique aussi indiscutable que les arsénobenzols, on peut se demander si ce fait ne tient pas à la composition chimique du diméthylarsinate de soude.

Dans les méthylarsinates (mono ou di), l'arsenic est associé à un ou deux radicaux hydrocarbonés alcooliques

CH^3. Armand Gautier avait déjà mis en relief la faible toxicité de ces sels comparés aux arsenicaux minéraux, et nos observations personnelles, jointes à celles faites en Amérique depuis la guerre, démontrent une fois encore que leur innocuité relative est beaucoup plus grande qu'on ne l'avait supposé jusqu'ici.

Dans les arsénobenzols, bien étudiés en France par Mouneyrat, l'arsenic est combiné avec un ou plusieurs noyaux aromatiques C^6H^6, sur lesquels viennent se greffer différents autres radicaux alcooliques, sulfonés, phosphorés comme dans le néoarsénobenzol, l'hectine ou le galyl. De nos remarques personnelles, comme de l'ensemble des travaux publiés sur l'action de ces divers composés, une constatation très nette se dégage, c'est que si ceux du premier groupe, les méthylarsinates, sont d'une toxicité infiniment moins grande, ceux du second groupe, les arsénobenzols, possèdent par contre une action tréponèmicide nettement plus marquée, et nous sommes ici une fois de plus conduit à admettre que l'association de l'arsenic au noyau benzénique possède une affinité spéciale pour le spirochète, affinité beaucoup plus grande en tout cas que celle des autres combinaisons organiques de l'arsenic.

En résumé :

Dans la syphilis, le cacodylate à doses massives ne nous a pas donné les résultats si favorables signalés par les médecins américains. Il modifie très lentement les lésions secondaires, il cicatrise difficilement et incomplètement le chancre, il ne change rien à la réaction de Wassermann. Peut-être faudrait-il pour obtenir ici des

résultats donner des doses encore supérieures, mais nous n'avons pas osé dépasser les limites que nous avons indiquées.

Le cacodylate ne saurait donc en aucune façon intervenir seul, pour le blanchiment rapide des accidents syphilitiques, et à notre avis, il ne peut, aux doses que nous avons employées, remplacer les arsénobenzols.

CHAPITRE VII

PSORIASIS

Les préparations minérales de l'arsenic pour la plupart très simples ont toujours formé le fond de la thérapeutique en dermatologie.

En 1894, sur les conseils d'A. Gautier, Danlos avait entrepris l'expérimentation du cacodylate dans les affections cutanées, substituant ainsi aux préparations d'arsenic métalloïdique dont la toxicité réserve trop souvent au praticien de fâcheuses surprises, la médication cacodylique dont nous avons vu dans la syphilis la très grande maniabilité. Mais dans tous les cas de traitement du psoriasis, les doses employées ne dépassaient pas 40 centigrammes et les résultats étaient fort irréguliers.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'essayer les hautes doses de cacodylate dans cette affection cutanée dont l'étiologie est encore si discutée.

Nous plaçant uniquement au point de vue clinique,

nous examinerons les résultats objectifs obtenus par les injections de cacodylate.

Obs. I. — *Psoriasis crustacé à grands placards.*

H..., 36e Régiment d'Infanterie Territoriale, sans antécédents héréditaires et personnels.

L'affection a débuté il y a 13 ans, sous forme d'éléments simples et discrets, aux coudes, dans le dos, sur l'abdomen et les cuisses, ni douloureux, ni prurigineux. Ce psoriasis dure un an et disparaît rapidement en quelques semaines, sans raison, par effacement progressif.

Jusqu'en 1914, la santé de cet homme est bonne, il est tailleur d'habits et continue son métier sans fatigue.

Il part au front dès le début de la mobilisation et 6 mois après, il est évacué pour psoriasis généralisé qui subit jusqu'à la fin de 1917 des alternatives d'augmentation et de diminution. Le seul traitement institué à son dépôt est la pommade soufrée cadique.

Le 29 Octobre 1917, le prurit étant plus intense, le malade est envoyé à l'hôpital.

Examen. — Le dos tout entier est couvert d'un énorme placard de psoriasis, crustacé, dur, grisâtre et très sensible.

Les coudes, les avant-bras, les cuisses, les jambes, l'abdomen sont couverts de placards, les uns de la dimension d'une pièce de 5 francs, d'autres larges comme une paume de main. Toutes ces lésions sont typiques, mais dans ce cas, elles sont particulièrement infiltrées et squameuses.

Le prurit est très marqué, parfois même intolérable.

Le traitement cacodylique intraveineux est institué seul, sans l'adjonction de pommades.

Le régime alimentaire est celui des hôpitaux militaires : grand régime avec vin.

Le tableau suivant résume les doses injectées : solutions à 0,50 de cacodylate par centimètre cube d'eau distillée.

Injections :	14 décembre 1917	0 gr. 75
	17 —	1 gr.
	22 —	2 gr.
	29 —	3 gr.
	4 janvier 1918	3 gr. 50
	9 —	4 gr.
	14 —	4 gr. 75
	20 —	2 gr. 50

A part quelques éblouissements (à 3 grammes) et un goût d'oignon brûlé très prononcé dans la bouche dès la 1re injection, la tolérance a été parfaite. Le prurit a disparu dès la 2e injection. A la 5e, les placards étaient améliorés dans des proportions prodigieuses au grand étonnement du malade lui-même. En 15 jours, les surfaces malades étaient décapées et il n'y avait presque plus d'infiltration.

A partir de ce moment, l'effacement des lésions s'est produit avec une rapidité extrême ; la teinte rouge jaunâtre et grisâtre de l'épiderme a disparu. La région dorsale si laide à voir au début est désinfiltrée et aplanie. A la fin du traitement, la peau avait retrouvé sa souplesse, et il ne persistait qu'une pigmentation brun-jaunâtre très atténuée aux endroits primitivement atteints.

Poids : 72 kilos le 13 Décembre ; 78, le 21 Janvier.

Résultats. — La rétrocession complète de ce psoriasis ancien, crustacé, très épais, très prurigineux, s'est faite en un mois après injections intraveineuses de 21.50 grammes de cacodylate.

Un an après, fin 1918, l'affection n'avait pas récidivé.

Obs. II. — *Psoriasis généralisé nummulaire.*

Tab..., 28 ans, 41e d'artillerie, est atteint de cette affection depuis l'âge de 6 ans, évoluant par poussées successives avec prurit passager. Les pommades n'ont jamais donné de résultats. Entrée le 25 Décembre 1917.

Injections intraveineuses : mêmes solutions.

26 décembre 1917	0 gr. 50
29 —	1 gr. 50
2 janvier 1918	2 gr.
6 —	3 gr.
11 —	3 gr. 50

A cette dose, nous constatons les réactions suivantes : bouche pâteuse, bourdonnements d'oreille, sifflements, léger vertige.

16 janvier 1918	3 gr.	(goût d'ail dans la bouche)
28 —	1 gr. 50	
4 février	2 gr. 50	
7 —	3 gr. 50	

Examen des urines : toujours négatif.

Résultats. — En 3 semaines, toutes les plaques psoriasiques desquamaient, l'infiltration avait considérablement diminué.

Au début de Février, le malade était complètement nettoyé; il ne subsistait que des taches d'un rose très pâle, souples et lisses, correspondant à l'emplacement des plaques psoriasiques primitives. Le prurit avait disparu dès le début. L'appétit était revenu, impérieux, l'estomac et l'intestin, paresseux et de qualité médiocre, avaient retrouvé un admirable fonctionnement.

Conclusion. — En 40 jours, ce psoriasis qui traînait chez cet homme depuis l'enfance, a été nettoyé après 21 grammes de cacodylate intraveineux.

Trois mois après, l'affection n'avait pas récidivé.

Obs. III. — *Psoriasis généralisé, guttata et nummulaire.*

Bon..., 8e Génie, S. X., 25 ans.

Début de l'affection en Septembre 1916; traitée à Bordeaux par le glycérolé cadique.

Du 2 Janvier au 9 Février, nous avons injecté 18 grammes de cacodylate.

Résultats. — En 20 jours, les lésions se sont affaissées, les squames blanches, épaisses et stratifiées sont tombées, l'infiltration a très sensiblement diminué, le prurit quotidien et vespéral a disparu dès le début des injections. Quelques malaises, céphalée, éblouissements, ne nous ont pas fait dépasser les doses de 3 gr. 50.

Le 11 Février, la moitié des lésions avait disparu et il ne persistait que des zones de peau lisse et souple rappelant l'emplacement des éléments arrondis primitifs. D'autres points étaient sensiblement améliorés, mais non complètement guéris, l'infiltration persistant encore en partie.

Conclusion. — Psoriasis nummulaire généralisé avec nombreux petits placards dont les uns sont nettement effacés et les autres seulement améliorés. Quant à l'état général, il est parfait et tel que jamais, à la sortie de cet homme, on aurait pu penser qu'il s'agissait d'un militaire classé service auxiliaire pour « faiblesse de constitution ».

Obs. IV. — *Psoriasis généralisé, lichénifié en certains points.*

Fet..., 36 ans, 307e Régiment d'Infanterie, rapatrié d'Allemagne pour tuberculose dont il ne présente d'ailleurs aucun symptôme. Amaigrissement par privations en captivité.

Ce psoriasis existait depuis une dizaine d'années; il a augmenté en Allemagne et s'est lichénifié à la suite de grattage. Cette lichénification est surtout marquée au cuir chevelu, aux plis fessiers et inguinaux.

Traitement :

Le 17 décembre 1917		1 gr. intraveineux
22	—	2 gr.
29	—	3 gr.

Le	4 janvier 1918	4 gr. (éblouissements, vertiges légers, céphalée légère, une heure après l'injection).
	9 janvier 1918	4 gr.
	14 —	3 gr. 75
	29 —	2 gr. 50
	4 février 1918	2 gr. 50
	9 —	3 gr.

Résultats : le 9e jour, l'amélioration était particulièrement nette aux coudes et aux genoux, où la peau avait sa coloration presque normale. Aux plis de flexion, l'amélioration est appréciable; aux autres régions, il n'existe qu'une légère diminution de l'infiltration et de la surface squameuse.

Malgré la continuation du traitement pendant un mois, du 9 Janvier au 9 Février, la situation n'a pas fait de progrès sensibles.

L'état général est fort amélioré : 74 kilos, le 18 Décembre; 77, le 10 Février 1918.

Obs. V. — *Psoriasis guttata généralisé.*

Chal..., 8e Génic, 29 ans. L'affection a débuté il y a 7 mois.

Du 10 Décembre 1917 au 4 Janvier 1918, il reçoit 16 grammes de cacodylate.

Résultats : Les éléments sont moins squameux, moins infiltrés, le prurit a disparu dès le début du traitement. L'amélioration existe, mais elle n'est pas aussi complète que dans les cas précédents.

* * *

En outre de ces observations un peu détaillées nous avons traité 5 autres cas de psoriasis à éléments aux formes multiples (nummulaires, circinés, à placards épais etc...) et nous avons employé de hautes doses progressives de cacodylate.

Dans ces cas, les résultats ont été bons ; en 3 semaines à un mois l'infiltration s'était amendée d'une façon très appréciable, une abondante desquamation s'était produite et la plaque primitive s'était très affaissée en certains points et même complètement résorbée, ne laissant qu'une tache de couleur fauve permettant de retrouver la topographie des lésions primitives. Dans 4 autres cas, il s'agissait encore de militaires présentant des lésions absolument manifestes de psoriasis ; chez ces malades et chez une jeune fille de 20 ans nous avons suivi la même progression dans les doses de cacodylate.

Dans ces 5 cas, tous traités depuis plus ou moins longtemps par tout l'arsenal des pommades, nous n'avons pas obtenu des résultats aussi intéressants que ceux que nous avons rapportés. Evidemment, nous avons constaté une certaine atténuation de l'infiltration, mais l'aspect extérieur des éléments n'avait pas sensiblement changé.

Par contre, le prurit, si intense parfois, gênant souvent, a, dans la presque totalité des cas, disparu très rapidement.

Le cacodylate en injection locale.

Dans les cas précédents où, malgré les hautes doses, nous n'avions obtenu que des résultats médiocres ou nuls, nous avons essayé les injections de cacodylate sous-cutanées faites au niveau même des éléments psoriasiques.

Les solutions à 50 p. 100 que nous employions par

voie intraveineuse sont très douloureuses par voie hypodermique et doivent être rejetées; à 25 p. 100, les solutions sont encore sensibles.

La solution à 10 p. 100 est la meilleure.

Injection de 2 à 3 centimètres cubes sous chaque élément (c'est-à-dire 20 à 30 centigrammes de cacodylate).

Nous prenions 3 ou 4 éléments chaque jour; l'injection quotidienne était donc de 0.75 centg. à 1 gramme.

Au bout de 12 à 15 jours nous n'avons constaté aucune amélioration sensible si ce n'est cependant une légère pâleur des éléments aux points injectés.

Sur nos conseils, ces essais de traitement, dans une quinzaine de cas de psoriasis, ont été entrepris en 1918, par M. le Médecin-major Bertherand, médecin-chef du Centre de Dermato-vénéréologie de Limoges et par M. le Médecin aide-major Miriel chargé des services de dermatologie de l'hôpital Chastaint. Les doses de cacodylate injectées allaient de 1 gramme à 4 grammes, par doses progressives. Les résultats sont identiques à ceux que nous avons rapportés, c'est-à-dire : tolérance parfaite du médicament, nettoiement rapide en 2 ou 3 semaines, des placards psoriasiques dans 5 cas — résultats très appréciables dans 4 cas — résultats médiocres dans 6 cas.

Conclusions. — En résumé, le cacodylate de soude à hautes doses nous a donné dans le psoriasis des résultats absolument remarquables dans plusieurs cas traités depuis longtemps sans succès par les pommades.

Dans d'autres cas, les résultats obtenus ont été très bons ; — dans d'autres, ils ont été fort appréciables ; — dans les 5 cas relatés par nous et les 6 cas signalés par MM. Bertherand et Miriel, aucun résultat sensible n'a été obtenu. Et une fois de plus le psoriasis nous apparaît comme une affection cutanée fort déconcertante.

Nous estimons néanmoins que, avec le cacodylate à hautes doses, nous avons une corde de plus à notre arc dans le traitement du psoriasis. Lorsque les pommades, le soufre, les régimes alimentaires, etc... auront échoué, le cacodylate devra être employé aux doses que nous avons préconisées et il doit, à notre avis, reprendre une des premières places dans l'arsenal thérapeutique de cette dermatose.

CHAPITRE VIII

ÉRYTHÈME INDURÉ DE BAZIN

Nous avons eu l'occasion d'essayer notre procédé dans deux cas d'érythème induré, chez des jeunes filles.

Déjà Mlle Lavergne avait traité cette affection par le néosalvarsan avec des résultats particulièrement favorables (1).

Obs. I. — Yvonne Bon..., 20 ans. Couturière; assez bonne santé, un peu pâle, règles douloureuses et irrégulières. Pas de signes de tuberculose. Depuis 3 ans, elle présente sur les deux jambes, région antéro-externe, partie inférieure et moyenne, 4 ou 5 nodosités, du volume d'une noix ou d'une noisette, ovoïdes délimitées et un peu œdémateuses tout autour. La région des nodosités est dans son ensemble rose-violet, plus atténué en d'autres points. Cette coloration est très marquée au centre et s'atténue à la périphérie. La sensation douloureuse du début diminue peu à peu. Les

(1) Mlle Lavergne. *Thèse de Paris*, 1913.

poussées congestives durent environ 3 à 4 semaines et la régression qui suit n'est jamais complète.

C'est dans une poussée aiguë que nous voyons cette malade. Le traitement local par les pommades n'a jamais été suivi d'effet. Nous instituons le 15 Juin 1918 *le traitement cacodylique* à hautes doses, intraveineux.

Le 15 juin 1918	0 gr. 75
19 —	1 gr. 25
24 —	1 gr. 50
28 —	2 gr.
3 juillet 1918	3 gr.
8 —	3 gr. 50

Résultats. — Aucun incident. Les nodosités disparaissent à la 3e injection; la coloration rouge-violet des téguments fond rapidement; les douleurs s'atténuent et il ne persistait, à la dernière injection qu'une coloration brunâtre très discrète de la région atteinte. Fin 1918, 8 mois après, cette jeune fille n'avait pas eu de poussée nouvelle, ses règles étaient redevenues normales, non douloureuses, sa santé était excellente.

Obs. II. — Mlle Def..., 18 ans, violoniste, 5 frères et sœurs bien portants.

Cette affection a débuté en 1916 et a toujours été traitée sans succès par des pommades.

Sur la face antérieure des deux jambes, on constate 4 ou 5 petites nodosités grosses comme une noisette, ovoïdes, rosées, saillantes, sensibles. Le pourtour en est ferme, et la surface bosselée. L'érythème marqué au centre décroît vers la périphérie. Ces nodules érythémateux évoluent par poussées successives avec périodes de régression. Mais il y a toujours des éléments érythémateux et durs en évolution. La station debout, la marche sont pénibles. L'appétit est défectueux, les règles irrégulières, pâles et à peine marquées.

Traitement :

2 décembre 1917		0 gr. 50 cacodylate intraveineux
5	—	1 gr. 25
10	—	1 gr. 50
15	—	2 gr. 25
20	—	2 gr. 50
26	—	3 gr. 25

Résultats. — Après la 3e injection, l'œdème superficiel a disparu, les nodosités ont perdu leur coloration rosée et leur infiltration.

A la fin du traitement, les lésions nodulaires s'étaient résorbées; il n'y avait plus trace d'infiltration, la peau était souple et mobile sur les plans sous-jacents. Il n'existe plus de douleur à la pression. L'affection locale ne rappelait son existence que par quelques zones irrégulières, d'une pigmentation brun pâle.

Au mois de Novembre 1918, l'affection n'avait pas récidivé et cette jeune fille avait un air de prospérité qui contrastait singulièrement avec l'état dans lequel elle s'était présentée un an avant.

CHAPITRE IX

LÈPRE

Les divers groupements indo-chinois et malgaches de la Poudrerie nationale d'Angoulême nous envoyaient quotidiennement un nombre appréciable de consultants. Nous avons eu l'occasion de rencontrer 3 lépreux chez lesquels nous avons essayé le cacodylate à hautes doses.

Obs. I. — Rad..., 7e Bataillon Malgache, 23 ans, en France depuis 1916, entre à l'hôpital le 4 Novembre 1917. Il présente depuis un an sur les diverses parties du corps des nodosités et des placards rosés multiples.

Examen à l'entrée : sur toutes les régions du corps on voit des plaques brun-fauves ou rougeâtres, plus ou moins étendues, circinées ou annulaires, donnant en certains points l'aspect de vitiligo ; des nodules bruns-violets de la dimension d'une noix ou d'une noisette, d'autres simplement papuleux aux jambes, aux pieds.

On retrouve tous les signes de la lèpre tuberculeuse : faciès, coryza, névrite noueuse du cubital et du plexus

cervical superficiel, anesthésie, douleurs, amaigrissement, etc...

L'examen des sécrétions nasales ainsi que de la biopsie d'un léprôme montre le bacille de Hansen en quantité.

Traitement. — Injections intraveineuses : solutions à 50 p. 100.

6 novembre	1917	1 gr.
10	—	2 gr.
15	—	2 gr. 50
19	—	2 gr. 50
24	—	3 gr.
29	—	3 gr. 50
4 décembre	1917	4 gr.
9	—	5 gr.
		23 gr. 50

Résultats. — Affaissement rapide des nodules lépreux — diminution, dans la proportion des deux tiers, du diamètre des plaques érythémateuses — transformation complète de l'état général, disparition du coryza.

Malheureusement, nous n'avons pu continuer plus loin notre traitement et suivre plus longtemps ce cas, ayant reçu l'ordre d'évacuer ce malade sur Marseille.

Obs. II. — Hoang..., annamite, 33 ans, poudrerie.

Lèpre nodulaire typique avec présence de Hansen dans les léprômes et le mucus nasal.

Il a reçu 27 grammes de cacodylate intra-veineux du 5 Janvier au 6 Février 1918.

Résultats. — Diminution remarquable de plus de moitié de tous les éléments cutanés et nodulaires. Amélioration considérable de l'état général.

Évacuation du malade, par ordre, sur Marseille, avant la fin complète du traitement.

Obs. III. — Le Xuan..., 23 ans, annamite, poudrerie; début de l'affection, il y a un an environ, au moment de son arrivée en France.

Examen à l'entrée, le 15 Avril : placards érythémo-pigmentés, surtout aux membres inférieurs; nodules bruns violets ou cuivrés discrets, localisés aux jambes, au visage, aux flancs. Anesthésie complète sur les placards et les nodules. Thermoanalgésie absolue. Cubitaux noueux et signes de névrite bilatérale de ces nerfs. Examen du mucus nasal : présence de Hansen.

Pendant 40 jours et suivant les progressions coutumières, ce malade a reçu 32 grammes de cacodylate intraveineux.

Résultats. — L'amélioration de l'état général a été prodigieux. Les placards, les nodules avaient, fin mai, disparu et s'étaient affaissés entièrement. Il ne persistait qu'une pigmentation brunâtre sur l'emplacement des lésions cutanées primitives. Les nodosités cubitales n'ont pas rétrocédé. La sensibilité est revenue et la thermoanalgésie n'existe plus, mais il persiste du retard dans la perception de cette sensation. Par 2 fois, après iodure de potassium, nous n'avons pas retrouvé de Hansen dans le mucus nasal. L'état général est complètement modifié.

Nous avons pu garder cet homme jusqu'en Septembre et pendant ce temps l'amélioration n'a fait que s'affirmer et aucune lésion n'était visible. Nous avons pu auparavant présenter ce malade à la Réunion médico-chirurgicale de la XII[e] Région où plusieurs médecins qui avaient vu cet annamite en Avril, avec toutes ses lésions cutanées et nodulaires, ont été surpris des résultats du traitement. Malgré le désir exprimé par cet homme de reprendre son travail à la poudrerie, nous avons dû, par ordre, en Septembre, l'évacuer sur Marseille.

Conclusions. — Dans ces 3 cas, nous avons obtenu des résultats remarquables. La simple lecture de ces obser-

vations témoigne de l'efficacité de ce traitement cacodylique à hautes doses. Loin de nous la pensée de voir ici une guérison complète de cette lente, mais redoutable maladie. Nous croyons cependant que nos résultats doivent inciter les auteurs à poursuivre ces essais dans la lèpre; le malade en tirera, dans tous les cas et en peu de jours, un bénéfice certain.

CHAPITRE X

PALUDISME

Au cours de la lutte entreprise contre le paludisme, de nombreux travaux ont été publiés sur cette question et presque tous arrivent à cette conclusion que le traitement mixte arsenico-quinique est le plus sûr, le plus facilement maniable et le plus propre à obtenir la stérilisation de cette affection.

M. Abrami (1) a montré qu'il est possible d'obtenir la destruction des parasites par un traitement intensif institué dans les huit ou dix premiers jours de l'infection. Mais de plus, comme dans la syphilis, la thérapeutique ne doit pas être seulement curative, mais surtout préventive à l'égard des rechutes.

Le seul médicament spécifique du paludisme est la quinine et son efficacité est indiscutable. Mais il est grandement aidé par l'arsenic.

(1) Abrami. — Paludisme primaire en Macédoine et son traitement. *Presse Médicale*, 22 mars 1917.

Le novarsénobenzol n'a pas donné de grands résultats, employé tout seul. « Il réveille et stimule les fonctions organiques, mais à lui seul il n'agit pas comme la quinine sur les parasites » (1). M. Ravaut dit qu'après avoir essayé pendant assez longtemps les arsenicaux sous leur forme la plus active (novar, atoxyl, etc.) il a constaté que leur action n'était pas spécifique du paludisme et que leurs effets eutrophiques peuvent être obtenus par des préparations simples et peu dispendieuses comme le cacodylate ou l'arrhénal, mais qu'il est nécessaire de les employer à hautes doses.

Lors de nos recherches sur l'action du cacodylate à hautes doses dans la syphilis primaire et secondaire, nous avons rencontré deux syphilitiques atteints de paludisme secondaire.

Ces deux soldats avaient été évacués d'Orient en Juillet-Août 1917 et avaient séjourné tous deux dans divers hôpitaux militaires. Ils étaient dans une section de paludéens quand ils contractèrent un chancre induré.

Tous deux présentaient à leur entrée à l'hôpital des signes d'amaigrissement et d'anémie que confirmaient l'examen de leur sang (diminution du nombre des hématies) et la présence de formes en croissant.

Chacun de ces malades reçut tous les jours un cachet de quinine de 0 gr. 50 le matin et 0 gr. 50 le soir (l'absorption en était rigoureusement contrôlée) — et cela pendant un mois. Pendant 4 jours consécutifs

(1) Ravaut. — Syphilis. Paludisme. Amibiase. *Collection horizon*, 1918.

cependant la quinine fut supprimée, les malades se plaignant de bourdonnements d'oreille.

En même temps ces deux hommes reçurent du cacodylate intraveineux suivant la progression coutumière.

Observation. -- Cr. du 41e d'art. entre à l'hôpital le 21 novembre 1917.

Traitement.

Le 3 décembre 1917	0 gr. 75
4 —	0 gr. 75
5, 6, 7, 8	1 gr.
10 —	1 gr. 50
13 —	2 gr.
18 —	3 gr.
23 —	4 gr.
28 —	5 gr.
5 janvier 1917	6 gr. (céphalée, légers éblouissements.)

Le 2e malade reçut à peu de choses près un traitement identique.

Résultats. — Laissant de côté les résultats du cacodylate sur la syphilis, nous avons constaté les résultats extraordinaires obtenus dans le paludisme de ces malades. Aucun accès ne s'est produit pendant le séjour à l'hôpital. L'examen du sang en montrant l'augmentation du nombre des hématies, n'a pas décelé la présence de parasites, après plusieurs examens. Une augmentation de poids de 1 kilogr. 500 dans un cas, de 2 kilos dans l'autre témoignait des qualités du traitement qni fut parfaitement supporté.

M. Ravaut a bien mis au point cette question de la cure de blanchiment. Le traitement mixte arsenico-quinique a donné de remarquables résultats sur les nombreux soldats évacués d'Orient.

La cure initiale dite de blanchiment a été ainsi formulée par cet auteur :

a « Donner systématiquement la quinine pendant « 2 jours 2 grammes par jour, puis 1 arsenic les 2 jours « suivants (20 à 40 centigrammes et même plus de caco- « dylate ou d'arrhénal en injections fessières profondes), « reprendre ensuite la quinine, 2 jours, puis 1 arsenic « 2 jours et ainsi de suite pendant un mois.

b « Repos de 10 jours qu'il ne faut pas dépasser, car « une génération parasitaire se développe en 12 à « 14 jours environ.

c « Reprise du traitement mixte pendant 20 jours.

« La durée de cette cure est donc de 2 mois. »

Les résultats sont extrêmement favorables et M. Ravaut les résume ainsi :

« Par ce traitement arsenico-quinique, l'état général « s'améliore très vite.

« L'appétit augmente, les forces et les couleurs « reviennent en même temps.

« Le poids qui baisse un peu au début, augmente ensuite « progressivement.

« La rate diminue peu à peu de volume, d'autant plus « rapidement que la splénomégalie est plus récente. « Dans les splénomégalies chroniques, la quinine n'a « plus aucune action, et les arsenicaux, le fer, sont « plus efficaces.

« Les parasites disparaissent du sang et ne reparaissent plus pendant la durée du traitement. Seuls, les « croissants de la tierce maligne peuvent persister très « longtemps. »

Depuis la publication des résultats qu'il a obtenus dans le paludisme, M. Ravaut a poursuivi ses recherches dans cette affection, en employant des doses plus élevées de cacodylate, un gramme et plus par jour. Après le repos de 10 jours, il reprend, pendant 20 jours, le traitement mixte toujours à un gramme et même davantage, de cacodylate ou d'arrhénal, quotidiennement. M. Ravaut a obtenu et obtient encore des résultats de plus en plus encourageants.

Conclusions. — Ainsi donc, dans l'action antiparasitaire, l'arsenic n'est pas uniquement limité aux spirilles, mais peut être un remarquable moyen d'attaque dans diverses affections à protozoaires.

Dans le paludisme, l'emploi combiné de la quinine et de l'arsenic (cacodylate ou arrhénal) renforce les effets thérapeutiques de ces deux médicaments d'une si grande valeur et nous permet d'assurer aux malades le maximum de bénéfice et d'efficacité.

CHAPITRE XI

SYRINGOMYÉLIE

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de publier cette observation complètement; l'arrhénal que nous avons employé dans ce cas nous a donné des résultats auxquels nous étions loin de nous attendre.

Observation. — Mohamed ben..., 30 ans, tirailleur marocain, blessé 2 fois. A été évacué fin 1916 pour fatigue générale, parésie des membres supérieurs et difficulté de la marche. Ces symptômes se transforment insensiblement en paralysie des membres supérieurs et paraplégie presque complète des membres inférieurs.

Après avoir fait plusieurs hôpitaux de la zone des armées, il est envoyé à Bergerac où l'on met ces troubles nerveux sur le compte de la syphilis et où l'on fait 30 bi-iodures de mercure et 7 novar (de 0.15 à 0.90) sans aucun résultat appréciable.

Quelques placards érythémateux du visage ayant fait

penser à la lèpre, ce malade nous est adressé, accompagné de 2 infirmiers pour le soutenir pendant le voyage.

Examen à l'entrée le 25 Juillet 1918 : nous constatons aux membres supérieurs une atrophie musculaire complète, bilatérale, du type Aran-Duchenne, avec tous ses caractères : main de singe, griffe des interosseux, main dite en pince de homard.

La sensibilité douloureuse et thermique est complètement abolie.

Les impressions tactiles sont presque entièrement conservées.

Les ongles sont déformés et craquelés.

Sur le front, la poitrine et le dos, on constate des troubles vaso-moteurs extrêmement nets avec plaques érythémateuses et fréquemment couvertes de sueurs abondantes.

Aux genoux, des arthropathies.

Aux membres inférieurs, il existe une paraplégie presque complète; le malade se tient debout et peut faire quelques pas avec deux cannes; mais la pointe du pied se traîne péniblement et râcle le sol.

Les réflexes tendineux sont presque abolis complètement.

De nombreuses zones d'anesthésie, auxquelles correspondent des zones très nettes d'hyperhydrose passagère.

Le signe de Babinski est ébauché.

Des douleurs vagues, parfois lancinantes, mais mal localisées.

Des réactions pupillaires normales.

Sifflements auriculaires, période d'excitation, puis de dépression, incontinence légère des urines, terminent la symptomatologie de ce malade.

L'appétit est conservé. Rien dans les urines.

Le coryza déterminé par l'iodure de potassium ne nous a jamais montré le bacille de Hansen.

Le diagnostic de syringomyélie paraissait devoir s'imposer. Ce diagnostic fut également porté par M. René Marie

Médecin des hôpitaux de Paris, Médecin du Secteur médical.

La ponction lombaire est négative et la réaction de Wassermann faite dans 3 laboratoires différents a donné des réponses fort variables : partiellement positive, négative, douteuse.

Nous avons commencé le traitement le 1er Juillet, mais dans ce cas nous n'avons pas employé le cacodylate, mais l'arrhénal (monométhylarsinate disodique) que nous avons fait en injections intra-veineuses aux mêmes doses que le cacodylate, solution à 50 p. 100.

Traitement :

1er Juillet 1918	1 gr. d'arrhénal
3 —	2 gr.
6 —	2 gr. 50
11 —	3 gr.
16 —	3 gr. 75
21 —	4 gr.
26 —	5 gr.
31 —	6 gr.
6 Août 1918	7 gr.
11 —	7 gr. = (41 gr. 25 en 41 jours).
23 —	2 gr. 50
1er Septembre 1918	3 gr.
8 —	4 gr.

Ces doses considérables n'ont jamais donné lieu à aucune réaction d'aucune sorte .

Résultats. — Au bout de 3 semaines, ce malade qui pouvait à peine se tenir debout à son arrivée, a pu marcher seul sans canne. Un mois après le début du traitement, il sortait en ville et dans le jardin sans aucune difficulté. Il avait recouvré le fonctionnement intégral de ses membres inférieurs ; les douleurs avaient disparu ainsi que les craquements des genoux, et la sensibilité était entièrement revenue. Quant aux membres supérieurs, la paralysie n'y a pas sensiblement rétrocédé. Les muscles sont toujours impotents ;

mais le malade en s'aidant de ses deux mains peut tourner le bouton d'une porte.

L'état général est excellent et le malade demande à être rapatrié. Nous n'avons pas pensé que la continuation du traitement arrhénique put faire rétrocéder cette atrophie des membres supérieurs et nous avons évacué ce malade sur Marseille.

CONCLUSIONS

1° De toutes nos observations, un fait se dégage nettement, c'est que le cacodylate de soude (et même l'arrhénal) peut être employé par voie intraveineuse à des doses infiniment supérieures à celles qui sont communément admises.

En commençant par des doses de 0,50 0,75 centigrammes, ou même 1 gramme, on peut, en augmentant tous les 4 ou 5 jours de 0,50 centigrammes à 1 gramme sur la dose précédemment employée, arriver à injecter **4, 5 et 6 grammes** de cacodylate, sans inconvénients et sans réactions appréciables de l'organisme. Nous avons même pu injecter — sans incidents — **7 grammes d'arrhénal** en une fois, dans notre cas de syringomyélie.

2° *Les résultats obtenus* par l'emploi du cacodylate de soude à hautes doses sont très variables suivant les **maladies traitées.**

Dans la *syphilis*, les résultats sont médiocres et ne correspondent en aucune façon à ce qu'avaient déclaré les médecins américains.

Dans le *psoriasis* les résultats sont très variables, extraordinaires dans quelques cas, très bons dans quelques autres, mais souvent aussi médiocres et même nuls parfois.

Dans la *lèpre et l'érythème induré de Bazin* nous avons obtenu des résultats remarquablement favorables, de même dans un cas de *syringomyélie*.

Le *paludisme* s'est vu sérieusement et victorieusement combattu par le traitement arsenico-quinique ; et le cacodylate et l'arrhénal à fortes doses forment avec la quinine, contre l'hématozoaire de Laveran une merveilleuse et redoutable association.

3° Si l'on n'a pas tiré jusqu'ici de la médication cacodylique tous les résultats qu'on était en droit d'espérer, c'est parce que, à notre avis, on a toujours été trop timide et que les doses employées ont toujours été trop faibles.

C'est pour avoir forcé ces idées que nous avons obtenu des résultats si intéressants dans certaines dermatoses, dans le paludisme et dans un cas de syringomyélie.

Nous n'avons eu ni les moyens, ni le temps d'essayer ce traitement dans tous les cas de la pathologie, mais

nous avons voulu donner comme exemple quelques types de maladies; et l'on verra par l'examen de ces observations, dans quelles limites et à quelles doses le cacodylate de soude devrait être employé couramment en médecine.

Vu : le Président,
GILBERT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

Abrami. — Paludisme primaire en Macédoine et son traitement. (*Presse Médicale*, 22 Mars 1917).

— *Le paludisme macédonien.* (Collection Horizon, 1917).

Aubin. — *Emploi du Néosalv. par le procédé Ravaut.* (Th. Paris, 1914).

Benoist. — *Médic. cacod. dans la thérap. infant.* (Th. de Paris, 1900).

Bertherand. — *Soc. de thérap.*, 28 Juin 1910.

Besredka. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899.

Billet. — *Soc. de thérap.*, 11 Juin 1902.

Bloch (Louis). — *Action de l'arsenic sur le sang.* (Th. Paris, 1908).

Brocq-Civatte et Fraisse. — *Cacodylate iodo-hydrargyrique*, 1902.

Brouardel. — *De l'arsenicisme*, 1897.

Burlureaux. — *Soc. de Thérap.*, 28 Avril 1900.

— — 27 Décembre 1905.

— *Soc. de D. et de Syph.*, 1902.

Charasse. — *Le cacodylate de soude.* (Th. Lyon, 1900).

Collet. — *Cacod. et tuberculose.* (Th. Paris, 1900).

Colombet. — Th. Paris, 1900.

Courtois-Suffit. — *La médication arsenicale.*

Danlos. — *Soc. de derm.*, 1896.

— *Méd. des hôp.*, 16 Juin 1899.

Darthenaz. — *De l'arrhénal en thérap.* (Th. Lyon, 1902).

Delobel. — *Médication arsenicale.* (Th. Lille, 1906).

Dupoux. — *Accidents de la médic. ars. interne.* Th. Paris, 1900).

Desgrez et Ayrignac. — *Soc. de Biol.*, 29 Octobre, 23 Novembre 1904.

Fortier. — *Emploi de l'arsenic dans la syphilis.* (Th. Paris, 1908).

Fournier — *Traitement du psoriasis par le cacod.* (Th. Paris, 1897).

Garcin. — *Application du 606* (Th. Paris, 1911).

Gautier (A.) — *Ac. cacodylique et dérivés*, 1899.

— *L'arsenic latent*, 1901.

— *Médication arrhénique*, 1902.

— *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 30 Mai, 6 Juin, 31 Octobre, 28 Novembre 1899, 11 Février 1902.

— Genèse des nouveaux arsenicaux et leur activité spécifique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 Novembre 1910).

— Emploi de l'arsenic dans les spirilloses. (*Acad. de Méd.*, 1910, p. 250).

Gilbert et Lereboullet. — *XIII^e Congrès de méd. et de thérap.*, 2-9 Août 1900.

Jalaguier. — *Tuberculose et cacodylate.* (Th. Paris, 1901).

Langlois et Rachid. — *Soc. de Biol.*, Mai 1900.

Lavergne (Mlle). — *Trait. par le Néosalv. des tuberculides, du lichen plan et du psoriasis.* (Th. Paris, 1914).

Lefèvre. — *Les arsenicaux en thérap.* (Th. Paris, 1907).

Maréchal (Henri). — Peut-on substituer le cacodylate de soude à hautes doses aux arsénobenzols dans le traitement de la syphilis. (*Paris Médical*, 25 Mai 1918).

Marchand. — *Méd. cacod. chez les enfants* (Th. Bordeaux, 1901).

Massol. — *Méd. cacod. et iodo-hydrargyrique dans la syphilis*. (Th. Montpellier, 1902).

Miriel. — Technique des injections intra-veineuses. (*Gaz. des Hôp.*, n° 42, 1911).

Monnamy. — *Tuberculose et cacod.* (Th. Paris, 1901).

Mouneyrat. — *Médication arsenicale.* (Th. Paris, 1902.

Périn. — *Médic. arsen. dans la syphilis.* (Th. Paris, 1918).

Ravaut (P.) Réniac, de Kerdrec, Kronulitsky. — Le paludisme d'Orient vu à Marseille, (*Presse Médicale*, 16 Août 1917).

Ravaut (P.) — *Syphilis. Paludisme. Amibiase.* (Collection Horizon, 1918).

Raynaud. — Lèpre et cacod. (*Société de Derm. et de Syph.* 7 Novembre 1901).

Robin. — *Traité de thérap.* Article : préparations arsenicales.

Stahl. — *Le méthylarsinate disodique.* (Th. Paris, 1902).

Vaugeon. — *Cacod. de fer dans les anémies.* (Th. Paris, 1902).

Waids. — *Médic. arrhénique.* (Th. Paris, 1902).

Widal et Merklen. — *Soc. méd. des Hôp.*, 2 Mars 1900.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7
PRÉAMBULE. 9
CHAPITRE I. — Constitution chimique des méthylarsinates . . 11
CHAPITRE II. — Le cacodylate de soude à hautes doses . . . 13
Historique et considérations générales 13
CHAPITRE III. — Mode d'injection 18
CHAPITRE IV. — Emploi du cacodylate de soude à hautes doses dans la syphilis. 20
CHAPITRE V. — Réactions de l'organisme 23
CHAPITRE VI. — Résultats dans la syphilis 26
CHAPITRE VII. — Psoriasis 30
Le cacodylate en injection locale 36
Conclusions 37
CHAPITRE VIII. — Erythème induré de Bazin 39
CHAPITRE IX. — Lèpre. 42
Conclusions 44
CHAPITRE X. — Paludisme 45
Conclusions 50
CHAPITRE XI. — Syringomyélie 51
CONCLUSIONS 55
BIBLIOGRAPHIE 59

Coulommiers. — Imp. DESSAINT et C^ie^, 41, rue de Melun.